



TITLE:

癌性胸水がアキシチニブに劇的に 反応した腎細胞癌の1例

AUTHOR(S):

石津谷, 祐; 大草, 卓也; 波多野, 浩士; 中井, 康友; 中山, 雅志; 垣本, 健一; 西村, 和郎

CITATION:

石津谷, 祐 ...[et al]. 癌性胸水がアキシチニブに劇的に反応した腎細胞癌の1例. 泌尿器科紀要 2016, 62(10): 525-528

ISSUE DATE:

2016-10-31

URL:

https://doi.org/10.14989/ActaUrolJap_62_10_525

RIGHT:

許諾条件により本文は2017/11/01に公開

癌性胸水がアキシチニブに劇的に反応した腎細胞癌の1例

石津谷 祐, 大草 卓也, 波多野浩士, 中井 康友

中山 雅志, 垣本 健一, 西村 和郎

大阪府立成人病センター泌尿器科

A CASE OF RENAL CELL CARCINOMA WITH MALIGNANT PLEURAL EFFUSION SHOWING MARKED RESPONSE TO AXITINIB

Yu ISHIZUYA, Takuya OKUSA, Koji HATANO, Yasutomo NAKAI,

Masashi NAKAYAMA, Ken-ichi KAKIMOTO and Kazuo NISHIMURA

The Department of Urology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

A 36-year-old woman had undergone left radical nephrectomy followed by interferon- α and sunitinib for the treatment of renal cell carcinoma with para-aortic lymph node and lung involvements (papillary renal cell carcinoma, G3, cT3aN1M1) in the previous hospital. She was referred to our hospital for further treatment and received serial molecular targeted agents (everolimus, sorafenib, sunitinib) and radiation therapy for right ischial and femoral bone metastases. Then she was found to have multiple metastatic lesions in the lungs and carcinomatous pleural effusion associated with dyspnea. After failure of pleurosclerosis with OK-432, the pleural effusion markedly reduced by axitinib administration, but the pleural effusion relapsed a few days after axitinib was discontinued. For this reason, axitinib was maintained in spite of appearance of new metastatic lesions in the brain. The pleural effusion was well-controlled for 16 months but she died of progressive disease, including metastatic lesions in the brain and in the lungs.

(Hinyokika Kiyo 62 : 525-528, 2016 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_62_10_525)

Key words : Renal cell carcinoma, Carcinomatous pleural effusion, Axitinib

緒 言

腎細胞癌は肺転移や胸膜転移を来とし、癌性胸水を認めることがある。癌性胸水は呼吸苦や難治性咳嗽などによって患者のQOLを低下させるだけでなく、生命にも関わるため、そのコントロールが重要である。今回われわれは癌性胸水がアキシチニブに劇的に反応し、長期間にわたってコントロールされた腎細胞癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 36歳, 女性

主 訴 : 肉眼的血尿

既往歴 : 特記事項なし

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 2010年6月, 肉眼的血尿を主訴に前医を受診し, 胸腹部CTで左腎癌, 傍大動脈リンパ節転移, 肺転移, cT3aN1M1の診断となった。左根治的腎摘除術を行い, 病理組織診断はpapillary renal cell carcinoma, G3, INF β , pT3aであった。MSKCCリスク分類はintermediate riskであった。7月より一次治療としてIFN α が開始されたが, 開始後2カ月で肺転移の増大を認めた。10月より二次治療としてスニチニブが開始されたが, 好中球減少により2週間で中止と

なった。以降の加療目的で2011年1月, 当科紹介となった。1月より三次治療としてエベロリムスを開始したが, 開始後3カ月で肺転移の増大や新病変を認めた。4月より四次治療としてソラフェニブを開始した。2011年11月に右坐骨, 右大腿骨に骨転移が出現し, ソラフェニブを中止した。坐骨・大腿骨転移に放射線療法を行い, 11月よりスニチニブの再投与を行った。前医では好中球減少により継続できなかったため, 25 mgに減量して投与した。スニチニブ開始後10カ月まではSDであったが, 2013年1月, 肺転移の増大, 左胸水貯留を認めた。呼吸困難が強くなり, 緊急入院となった。

入院時現症 : 身長 163.2 cm, 体重 63.5 kg, 体温 36.8°C, 血圧 124/80 mmHg, 脈拍 70/min, SpO₂ 93% (O₂ 3 l/min)。Karnofsky performance status 70, 左肺呼吸音の減弱を認めた。

血液検査所見 : WBC 7,030/ μ l, Hb 6.7 g/dl, Plt 31.9 $\times 10^4$ / μ l, LDH 396 IU/l, ALP 248 IU/l, Alb 3.0 g/dl, Cr 0.66 mg/dl, Ca 8.3 mg/dl, CRP 11.8 mg/dlと高度の貧血, 炎症反応の上昇を認めた。

画像所見 : 胸部単純レントゲン, 胸腹部単純CTで多量の左胸水を認めた (Fig. 1)。既知の多発肺転移は増大傾向であった。

治療経過 : 高度の貧血は腎癌の進行によるものと判

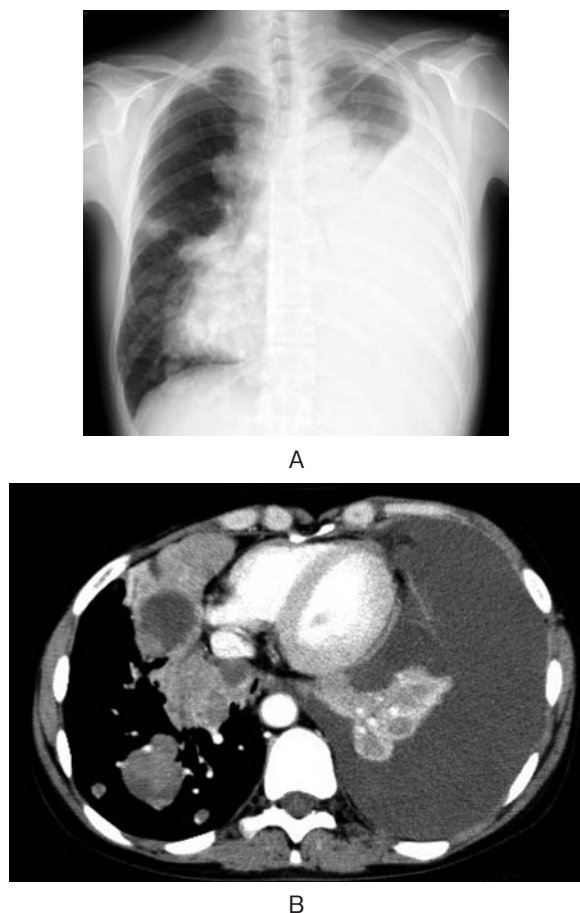


Fig. 1. Chest X ray (A) and chest CT scan (B) showed a massive left pleural effusion and multiple metastatic lesions.

断し、赤血球輸血を行った。多量の左胸水貯留は癌性胸膜炎によるものと考え、呼吸困難の改善を期待して胸腔ドレナージを行った。胸水は血性で、胸水細胞診

は陽性であり、腎癌による癌性胸膜炎と診断した。胸腔ドレーン留置後、計 2,700 ml の胸水を回収し、ドレーン留置後 6 日目に OK-432 による胸膜癒着術を行い、胸腔ドレーンを抜去した。胸腔ドレーン抜去後 4 日で左胸水の再貯留を認め (Fig. 2A), 胸膜癒着術は無効であると判断した。五次治療としてアキシチニブ 10 mg の内服を開始した。アキシチニブ開始後、左胸水は減少し、開始後 1 カ月時点でわずかに残存するのみとなった (Fig. 2B)。肺転移のサイズに大きな変化は見られなかった。2013 年 3 月、アキシチニブ開始後 1.5 カ月で、頭痛、嘔気が出現し、頭部 CT で脳転移を認めた。アキシチニブは無効と判断し、中止したところ、中止後 4 日目には左胸水の急激な増加を認めた (Fig. 2C)。脳転移症例に対してアキシチニブは脳出血のリスクがあることから慎重投与となるが、脳出血のリスクよりも胸水の急激な増加による呼吸不全から致命的となるリスクのほうが高いと判断し、アキシチニブを再開した。再開後、速やかに左胸水は減少した (Fig. 2D)。

脳転移に対して放射線療法を行う際に、5 日間のみアキシチニブを休薬したが、休薬中に左胸水は一時的に増加した。2013 年 5 月、アキシチニブ開始 4 カ月時点で、左胸水はごく少量のみとコントロール良好であり (Fig. 2E), grade 3 の手足症候群が出現したため、アキシチニブを 6 mg に減量した。減量により手足症候群は改善したが、減量後 1 カ月で左胸水の増加を認めたため (Fig. 2F), 10 mg に増量した。増量後、左胸水は減少した。手足症候群 grade 3 の手足症候群を認めたが、アキシチニブの短期間の休薬や減量で左胸水の急激な増加、呼吸苦を認めるため、休薬や減量は

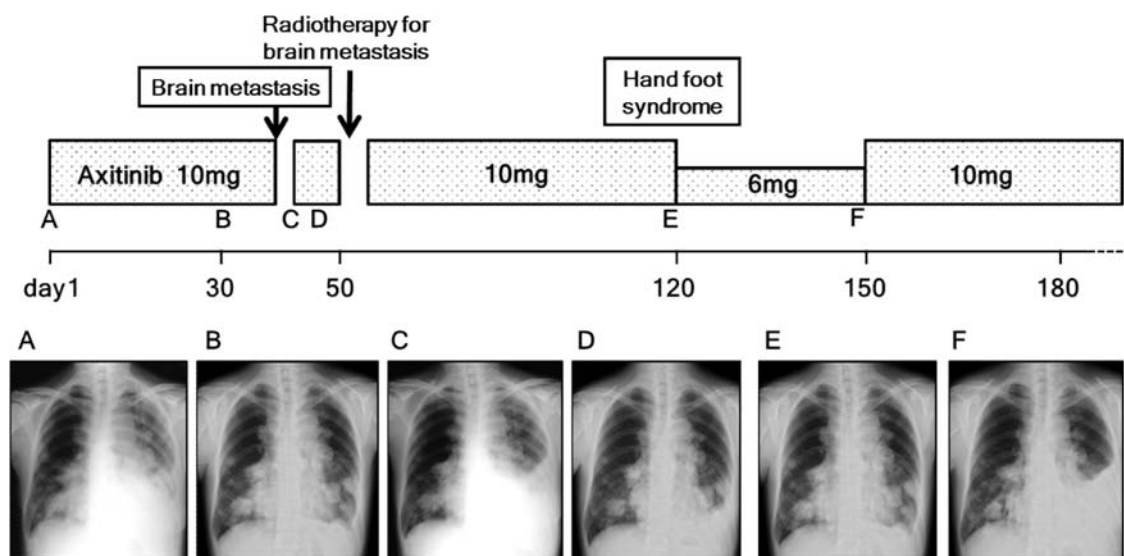


Fig. 2. Chest X ray showed that a left pleural effusion responded well to axitinib. A: At the time of starting axitinib, B: One month after starting axitinib, C: Four days after discontinuation of axitinib, D: Four days after restarting axitinib, E: Four months after starting axitinib, F: One month after dose reduction to 3 mg twice daily.

最小限にとどめ、皮膚ケアを行いながらアキシチニブ 10 mg の内服を継続した。7 月、右大腿骨転移の増大を認めたが、左胸水や肺転移の増大はなく、治療を継続した。2014 年 2 月、脳に新病変が出現し、肺転移も増大し、PD と判断した。手足症候群も悪化していたため、これ以上の治療継続は困難であり、best supportive care への移行を検討した。しかしながら、アキシチニブを中止すると胸水が著増し、呼吸苦や咳嗽が著明であることから、症状緩和目的でアキシチニブを継続した。5 月、アキシチニブ開始から 1 年 4 カ月で癌死した。

考 察

癌性胸水は進行癌患者においてしばしば見られ、呼吸不全を来し致命的となりえる。予後は原疾患により異なるが、比較的予後の良い乳癌を除けば、癌性胸水の診断後の平均生存期間は 6 カ月未満と報告されている¹⁾。また、呼吸苦や難治性の咳嗽など、患者の QOL を著しく低下させる場合があり、そのコントロールは重要である。癌性胸水の原因となる悪性腫瘍は様々であるが、肺癌、乳癌、卵巣癌、悪性リンパ腫の頻度が高く、癌性胸水の 75% 以上がこれらによるものと報告されている²⁾。われわれの調べた限り、腎癌における癌性胸水の頻度や予後の報告はないが、肺は好発転移部位であり、腎癌剖検例の 12% で胸膜転移を認めたとされている³⁾。腎癌による癌性胸水はわれわれがしばしば経験する問題であり、対応を熟知すべきである。

癌性胸水に対する治療は、原疾患に対する治療が最も優先されるが、多くの場合、治療抵抗性となり、有効な治療の選択肢がない。また、原疾患への治療が可能である場合でも、癌性胸水により、呼吸状態の悪化がみられる場合や、呼吸苦や咳嗽など自覚症状が強い場合は、癌性胸水に対する処置を先行させる必要がある。癌性胸水に対する治療として、胸腔穿刺、胸腔ドレーンから薬剤を注入する化学的胸膜癒着術、胸腔鏡下胸膜癒着術、長期留置胸腔ドレーンなどがある²⁾。胸腔ドレーンを用いた化学的胸膜癒着術は比較的低侵襲であり、本症例で施行した。化学的胸膜癒着術に使用する薬剤としてタルク、テトラサイクリン系抗菌薬、ボピドンヨード、OK-432、ブレオマイシンなどの抗癌剤などがある。これらの中でタルクが最も治療成績がよく、最低でも 78% の 30 日非再発率が得られ、第一選択とされている^{4,5)}。タルクは 2013 年 11 月に本邦で薬価収載となっており、本症例で化学的胸膜癒着術を行った時点では未承認であったため、OK-432 を使用した。現在であればタルクを使用するのがよいと考える。

本症例における特徴的な点として、胸水のアキシチ

ニブへの反応が非常に鋭敏であったこと、骨転移や脳転移が増大し、総合評価は病勢進行となっても、胸水はアキシチニブによりコントロールされていたこと、が挙げられる。わずか数日の休薬で胸水は著明に増加し、再開後数日で著明に減少しており、アキシチニブに依存し劇的な変化を示した。

癌性胸水の貯留に血管内皮増殖因子 (VEGF) が大きく関与していることが報告されている^{6,7)}。VEGF が血管透過性を強力に亢進させ、血管内から胸腔内への体液の移動が起これと考えられている。そのため、癌性胸水のコントロールに VEGF 阻害剤の効果が期待されている。Masago らは癌性胸水を伴う非扁平非小細胞肺癌に対して、抗 VEGF 抗体であるベバシズマブを化学療法に併用し、癌性胸水の良いコントロールが得られたと報告している⁸⁾。この報告では評価病変の奏効率は 23.8% であるのに対し、癌性胸水の奏効率は 71.4% であり、評価病変が増大したにも関わらず癌性胸水が完全に消失した症例も見られた。VEGF による血管透過性亢進が抗 VEGF 抗体により抑制されることで胸水が減少すると考えられている。

現在、本邦ではスニチニブ、アキシチニブ、バゾパニブ、ソラフェニブの 4 剤の VEGF 阻害剤が進行性腎癌に承認されている。腫瘍縮小効果や生存期間の延長が示されているが、癌性胸水に対する有効性の検討は十分ではない。本症例では、スニチニブではコントロールできなかった癌性胸水に対してアキシチニブが著効している。これはスニチニブの投与量を有害事象のため 25 mg にしており、用量が不十分であった可能性や、2 剤の抗腫瘍効果の差、VEGFR 選択性の違いによる血管透過性を抑制する作用の差によるものの可能性などが考えられる。今後、アキシチニブの癌性胸水に対する有効性やその作用機序についてさらなる検討が必要である。

結 語

アキシチニブにより癌性胸水のコントロールが得られた腎細胞癌の 1 例を経験した。

文 献

- 1) Ruckdeschel JC: Management of malignant pleural effusions. *Semin Oncol* **22**: 58-63, 1995
- 2) Heffner JE and Klein JS: Recent advances in the diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Mayo Clin Proc* **83**: 235-250, 2008
- 3) Saitoh H: Distant metastases of renal adenocarcinoma. *Cancer* **48**: 1487-1491, 1981
- 4) Dresler CM, Olak J, Herndon JE 2nd, et al.: Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest* **127**: 909-915, 2005

- 5) Tan C, Sedrakyan A, Broune J, et al. : The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion : a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* **90** : 829–838, 2006
- 6) Zebrowski BK, Yano S, Liu W, et al. : Vascular endothelial growth factor levels and induction of permeability in malignant pleural effusions. *Clin Cancer Res* **5** : 3364–3368, 1999
- 7) Bradshaw M, Mansfield A and Peikert T : The role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis, diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. *Curr Oncol Rep* **15** : 207–216, 2013
- 8) Masago K, Fujimoto D, Fujita S, et al. : Response to bevacizumab combination chemotherapy of malignant pleural effusions associated with non-squamous non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol* **3** : 415–419, 2015

(Received on March 16, 2016)

(Accepted on May 25, 2016)